

UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN ÜBER DEN
NATÜRLICHEN GEHALT AN SCHWEREM WASSER
(D₂O) IN SERUM UND URIN UND ÜBER EINEN
ENTERALEN WASSERRESORPTIONSTEST DURCH
ORALE BELASTUNG MIT SCHWEREM WASSER

Ursel Paul

1966

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main

(Direktor : Professor Dr. F. Hoff)

UNTERSUCHUNGEN AM MENSCHEN ÜBER DEN NATÜRLICHEN
GEHALT AN SCHWEREM WASSER (D_2O) IN SERUM UND URIN
UND ÜBER EINEN ENTERALEN WASSERRESORPTIONSTEST
DURCH ORALE BELASTUNG MIT SCHWEREM WASSER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ursel Paul

aus Wolfen

Frankfurt am Main 1966

Dekan : Professor Dr. W. Rotter

Referent : Professor Dr. R. Heintz

Korreferent : Professor Dr. W. Heinz

Mündliche Prüfung : 2. Mai 1966



INHALT

	<u>Seite</u>
I Einleitung	5
II Fragestellung der Arbeit	6
1.) Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes in Wasser, Blutserum und Urin	
2.) Einige Untersuchungen über die enterale Wasser- resorption bei oraler Zufuhr von D_2O (Wasser- resorptionstest)	
III Methoden	7
Kurze Übersicht der gebräuchlichen Methoden	
Prinzip und Fehlerquellen der bei den eigenen Untersuchungen benutzten Apparaturen :	
A Zinkkonverter	
B Massenspektrometer	
C Entnahme und Aufbewahrung des zu unter- suchenden Materials	
IV Ergebnisse	13
Tabellen, graphische Darstellungen	
V Diskussion der Ergebnisse	29
VI Zusammenfassung	32
VII Literaturnachweis	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die medizinische Forschung verwendet schweres Wasser (D_2O), weil mit ihm als Tracer zum Beispiel Untersuchungen über den Wasserhaushalt schneller und exakter als mit gewöhnlichem Wasser vorgenommen werden können.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen einige Fragen und Untersuchungen, die sich mit dem Gehalt an schwerem Wasser im menschlichen Organismus befassen.

Schweres Wasser (D_2O) ist eine Verbindung von Deuterium (D) mit Sauerstoff und weist das Molekulargewicht 20 auf. Im Gegensatz dazu hat gewöhnliches Wasser (H_2O) das Molekulargewicht 18. Deuterium (D), 1932 von Urey, Brickwede und Murphy spektralanalytisch entdeckt, später von Lewis und Hertz zum ersten Mal dargestellt, beziehungsweise auf Grund anderer physikalischer Eigenschaften von den gewöhnlichen H-Atomen abgetrennt, ist das stabile Isotop D des gewöhnlichen Wasserstoffs H (Protium). Es hat die Masse 2 und weist infolge seines veränderten Kernaufbaus physikalische Eigenschaften auf, die sich von denen des gewöhnlichen Wasserstoffatoms unterscheiden (Brandt 2):

Gefrierpunkt: $-3,8^\circ$ Grad

Siedepunkt: $+101,42^\circ$ Grad

Dichte bei 4° Grad Celsius: 1,11

Außerdem unterscheidet sich D_2O durch sein geringes Lösungsvermögen für Salze, sowie seine Dampfspannungskurven und seine optischen und magnetischen Eigenschaften vom H_2O .

Einige Untersucher benutzten diese Abweichungen der D_2O - von den H_2O -Konstanten, um in Gemischen den Gehalt an schwerem Wasser zu bestimmen, doch soll darauf erst später bei den Methoden eingegangen werden. Von weit größerem Interesse als die physikalischen Eigenschaften sind für die biologische und biochemische Forschung die chemischen Eigenschaften des D_2O , sein Verhalten im intermediären Stoffwechsel und bei Wasseraustauschvorgängen an Membranen sowie seine toxische Wirkung auf Organismen. Seit der Entdeckung des Deuteriums im Jahre 1932 haben sich deshalb eine Reihe von Autoren mit diesen Fragen beschäftigt (2, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 19, 22, 26, 27, 29, 30, 33, 34). Hier alle früheren Arbeiten anzuführen, ginge über den Rahmen dieser Arbeit hinaus. Soweit sie für die Fragestellung wichtig sind, wird später bei der Diskussion der Untersuchungsergebnisse ausführlicher darauf eingegangen werden. Im übrigen sei auf die Zusammenfassung von Pinson (25) verwiesen.

II FRAGESTELLUNG DER ARBEIT (eigene Untersuchungen)

Zunächst kam es darauf an, eigene Ausgangswerte über den natürlichen D_2O -Gehalt sowohl des menschlichen Organismus selbst, als auch seiner Umwelt zu gewinnen.

Im ersten Teil der Arbeit wurden deshalb auf seinen natürlichen D_2O -Gehalt untersucht:

1. das Frankfurter Wasser, und zwar getrennt nach Leitungs-, Fluß- und Brunnenwasser;
2. menschliches Blutserum. Hierbei wurden zwei Personengruppen untersucht; eine Gruppe A (20 - 25 Jahre) und eine Gruppe B (55-65 Jahre), um festzustellen, in wieweit sich der natürliche Gehalt an D_2O bei jungen und alten Menschen unterscheidet und ob sich eine eventuelle Speicherung von schwerem Wasser im Laufe des Lebens nachweisen läßt;
3. menschlicher Urin, und zwar unter den Bedingungen eines Volhardschen Verdünnungs- und Konzentrationsversuches. Es sollte festgestellt werden, ob die Behauptung einiger Autoren, daß die Niere zwischen D_2O und H_2O nicht unterscheiden könne und die Urinkonzentration an D_2O immer der Blutkonzentration entspreche, auch für extreme Belastungen der Niere, wie es beim Volhardschen Versuch der Fall ist, zutrifft.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit einigen Untersuchungen über die enterale Wasserresorption. Hierbei wurde ein Wasserresorptionstest durchgeführt: 7 Versuchspersonen tranken jeweils 100 g 99,9 %iges D_2O . In bestimmten Zeitabständen wurden Blut- und Urinproben entnommen und auf ihren Gehalt an schwerem Wasser untersucht. Sinn dieses enteralen Wasserresorptions-testes war, festzustellen

1. wann nach peroraler Aufnahme von schwerem Wasser der D_2O -Gipfel im Blutserum erreicht ist,
2. wie lange es dauert, bis sich das Gleichgewicht zwischen Blut- und Urinkonzentration eingestellt hat,
3. welche Faktoren die Resorptionsgeschwindigkeit und die Zeitdauer bis zur Einstellung des Gleichgewichtes bestimmen.

Um in biologischem Untersuchungsmaterial den Gehalt an D_2O bestimmen zu können, sind zwei Arbeitsgänge nötig:

erstens muß das Wasser aus der Substanz beziehungsweise Flüssigkeit (zum Beispiel Blut, Urin) gewonnen werden. Die wichtigsten Methoden hierzu sind die doppelte Vakuumdestillation ohne Reagentien (Keston 17, Schloerb 28) und die einfache Vakuumdestillation unter Verwendung eines Zink-Konverters (Graff und Rittenberg 7).

zweitens muß aus dem gewonnenen Wasser der Anteil an D_2O bestimmt werden. Da die Dichte des Deuteriumoxyds um fast 11 % größer ist als die des gewöhnlichen Wassers, kann man diese Eigenschaft zur Trennung benutzen. Auf diesem Prinzip beruht zum Beispiel die "falling drop" und die "submerged float" Methode (Vogt 35, Keston 17, Schloerb 28). Eine andere, heute sehr moderne Methode, bedient sich der Massendifferenz, die zwischen D_2O und H_2O , beziehungsweise D und H besteht, und bestimmt den Gehalt an schwerem Wasser mit dem Massenspektrometer (Solomon 33, Kirshenbaum 18, Siri 32).

Die Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit wurden mit der Vakuumapparatur (Zinkkonverter) nach Graff und Rittenberg und dem Massenspektrometer durchgeführt, und deshalb sollen diese beiden Methoden genauer beschrieben werden.

A Zinkkonverter

Die einfache Vakuumdestillation unter Verwendung eines Zinkkonverters wurde 1952 von Graff und Rittenberg (7) angegeben. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß man in einem Glasröhrensystem (Pyrexglas) Wasserdampf über Zinkgranula leitet, deren konstante Temperatur dicht unterhalb des Schmelzpunktes für Zink liegen muß (etwa bei 400 Grad Celsius). Dabei entsteht Zinkoxyd und ein Wasserstoffgemisch aus gewöhnlichem (Hydrogenium) und schwerem (Deuterium) Wasserstoff.

Die Methode ist für kleinste Untersuchungsmengen gedacht. Schon Proben von 3 - 5 mg reichen zur Bestimmung des D_2O -Gehaltes aus. Der Aufbau der Apparatur ist aus Abbildung 1 ersichtlich.

Man geht nun bei einer Untersuchung so vor, daß die zu untersuchende Probe (Wasser, Blut, Urin) in den Behälter A kommt. Durch Anschluß des Systems an eine Hochvakuum-Pumpe ($p = 10^{-4}$ Torr) kann man den Wassergehalt dieser Probe im Vakuum überdestillieren in das U-Rohr B, wo er eingefroren wird. Zu diesem Zweck wird das U-Rohr in ein Kühlgefäß ge-

stellt, das eine Kältemischung aus Trockeneis (Kohlensäureschnee) und Methanol enthält.

Nun wird der Hahn zur Hochvakuum-Pumpe geschlossen - 5 -. Vorher prüft man jedoch mit Hilfe der Toeppler-Pumpe F, ob das Vakuum in der Apparatur ausreichend ist. Man arbeitet also jetzt mit einem geschlossenen luftleeren System. Der Zinkkonverter D wird durch Hahn - 3 - mit der Toeppler-Pumpe F verbunden und das Kühlgefäß mit der Kältemischung von U-Rohr B fortgenommen und unter das U-Rohr C gestellt. Dadurch taut das im U-Rohr B gefrorene Wasser bei Zimmertemperatur auf und wird als Wasserdampf in die Konverterröhre D übergeführt. Die Konverterröhre enthält die Zinkgranula, die durch einen Heizofen bei einer Temperatur von 400 Grad Celsius gehalten werden und bei dieser Temperatur den Wasserdampf zu Wasserstoff reduzieren. Die Gasbildung wird von dem Manometer E angezeigt. Der Wasserdampf, der vom Zink nicht reduziert worden ist, schlägt sich in dem U-Rohr C nieder und wird von der Kältemischung eingefroren.

Nun wird der Hahn - 6 - so gestellt, daß die Toeppler-Pumpe F und die mit ihr verbundene sog. Gasmaus G, die zur Aufnahme des gebildeten Wasserstoffs dient, von der übrigen Apparatur isoliert werden. Durch Schließen des Hahnes - 7 - und Öffnen der Luftzufuhr (Hahn - 8 -) wird das in der Toeppler-Pumpe befindliche Quecksilber nach oben gedrückt und der im Toeppler-System angesammelte Wasserstoff in dem Behälter G abgefüllt. Hahn - 9 - wird geschlossen, das Quecksilber durch Schließen der Luftzufuhr und Öffnen des Hahnes - 7 - wieder in Ausgangsposition gebracht und die Toeppler-Pumpe durch Hahn - 6 - mit dem übrigen System verbunden.

Man kann diese Abfüllmanipulationen wiederholen, und zwar so lange, bis sämtlicher gebildeter Wasserstoff abgefüllt, beziehungsweise die Gasmaus G vollständig gefüllt ist. Damit ist der Versuch beendet. Wenn die Temperatur des Heizofens zu niedrig oder das Zink schon zu lange im Gebrauch ist, dann geht der Reduktionsvorgang in der Konverterröhre nur träge vor sich, es schlägt sich vermehrt Wasserdampf, der mit dem Zink nicht reagiert hat, in dem U-Rohr C nieder und wird dort von der Kältemischung eingefroren. Dieses Wasser kann man nochmals durch die Konverterröhre schicken, indem man das Kühlgefäß unter U-Rohr B stellt und dieses durch Hahn - 3 - mit der Toeppler-Pumpe verbindet.

Die Dauer der Konvertierung ist also im wesentlichen von zwei Faktoren abhängig, nämlich einmal von der richtigen Temperatur und zum anderen vom Alter des Zinks.

Graff und Rittenberg empfehlen, bei neuem Zink mit einer Temperatur um 380 Grad Celsius anzufangen und diese mit steigender Zahl der Versuche zu erhöhen. Dabei soll jedoch wegen des Schmelzpunktes des Zinks eine

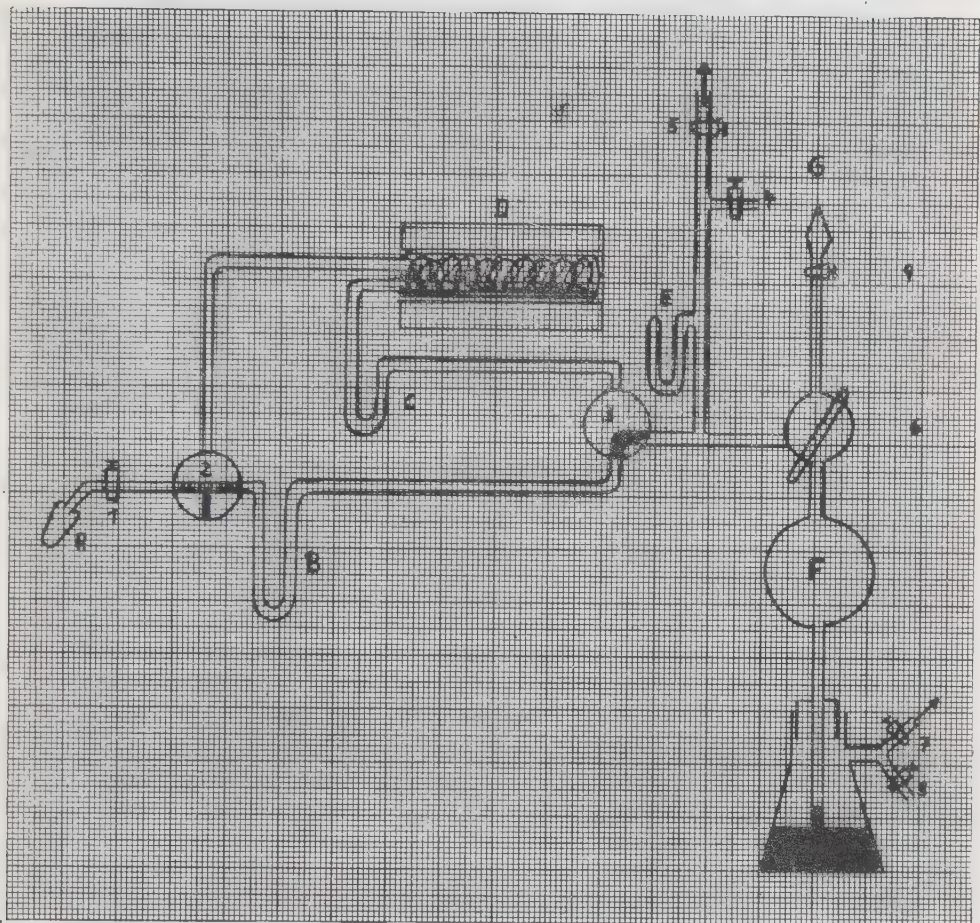


Abb.1.

- A Behälter für zu untersuchende Probe
- B und C U-Rohre zum Auffangen des überdestillierten Wasserdampfes
- D Zinkofen, E Quecksilbermanometer
- F Toepler-Pumpe, G Gasaus
- 1 Verbindung zu Behälter A
- 2, 3 und 6 Dreiwegehähne
- 4 und 8 Verbindung zur Außenluft
- 5 und 7 Verbindung zur Vakuumpumpe
- 9 Verbindung zur Gasaus

Temperatur von 415 Grad Celsius nicht überschritten, sondern dann die Konverterröhre neu gefüllt werden. Nach Angabe der beiden Autoren reicht eine Füllung für etwa 200 Proben, die Versuchsdauer für eine Doppelbestimmung wird mit 40 Minuten angegeben.

Bei den eigenen Versuchen konnten die Erfahrungen der beiden Autoren bestätigt werden, mit einer Ausnahme: es war nötig, das Zink in der Konverterröhre häufiger zu wechseln, durchschnittlich nach 70 Proben, weil bei den eigenen Untersuchungen kein Thermostat zur Verfügung stand und so die Temperatur des Heizofens nicht konstant gehalten werden konnte. Dadurch wurde das Zink schneller verbraucht.

Für die Genauigkeit des Messungen spielen drei Faktoren eine Rolle, die ebenfalls von amerikanischen Autoren (Solomon 33, Graff und Rittenberg 7) beschrieben und als "contamination, memory-effect, fractionation" bezeichnet werden, wobei wohl dem "memory-effect" die größte Bedeutung zukommt.

Diese Fehlermöglichkeiten müssen bei den Untersuchungen berücksichtigt werden.

1. contamination

Wenn die Proben (Urin, Serum) der Luft ausgesetzt werden, kann es zu Austauschvorgängen zwischen der Probe und dem Wasserdampf der Luft kommen. Diese Fehlerquelle läßt sich weitgehend vermeiden, wenn man das Untersuchungsmaterial sofort nach der Entnahme in luftdicht abgeschlossene Kölbchen mit gefetteten Glasstöpseln bringt und im Zinkkonverter für ein ausreichendes und während der Versuchsdauer nicht nachlassendes Vakuum sorgt. Die Apparatur muß also dicht sein.

2. memory-effect

Das Deuterium hat die Eigenschaft, an der Glasoberfläche haften zu bleiben. Dadurch können die Werte verfälscht werden, wenn auf eine Probe mit hohem D_2O -Gehalt eine solche mit niedrigerem folgt. Deshalb gilt die Regel, bei längeren Versuchsreihen stets zuerst die Proben mit dem voraussichtlich niedrigeren D_2O -Gehalt zu untersuchen. Nach Untersuchungen von hoch konzentrierten Proben sollte nach eigener Erfahrung die Apparatur zuerst einige Stunden leer gepumpt werden, bevor man die neue Versuchsreihe mit einem Leerwert (Aqua dest. oder Leitungswasser) beginnt.

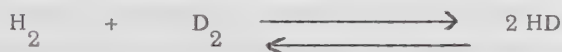
3. fractionation

Bei der Vakuumdestillation im Zinkkonverter kommt es zu einer unterschied-

lichen Anreicherung von D_2 , HD und H_2 in der Gasmaus, das heißt, in dem zuerst überdestillierten Anteil ist mehr H_2 , während im zuletzt überdestillierten Anteil die schweren Komponenten D_2 und HD überwiegen. Die Fraktionierung läßt sich leicht vermeiden, wenn man jede Probe vollständig überdestilliert.

B Massenspektrometer

Im Spektrometer wird nach der Gleichung



das Verhältnis von HD zu H_2 oder anders ausgedrückt das Verhältnis von Masse 3 zu Masse 2 bestimmt.

Der gemessene HD-Gehalt der Probe wird in Mol% angegeben ($Mol\% \frac{HD}{H_2}$). Devidiert man diesen Wert durch 2, so erhält man den Deuteriumgehalt der Probe in Atom% D. Da jedoch nach Solomon 17 bei niedrigen Deuteriumkonzentrationen Atom% D gleich Vol% D_2O ist, hat man damit den Gehalt der Probe an schwerem Wasser = D_2O , und zwar in Vol% bestimmt.

Die Vorgänge im Spektrometer sollen hier nur kurz, soweit sie für diese Arbeit von Interesse sind, beschrieben werden. Nähere Angaben darüber sind unter anderem bei Solomon 33, Nier 23, Honig 15 zu finden. Voraussetzung für die Messungen ist, daß im Spektrometer ein ausreichendes Vakuum herrscht. Das Gas aus der Gasmaus wird unter Luftabschluß in eine Ionenröhre geleitet, wo die Ionisierung stattfindet. Durch Beschuß des Gasgemisches mit Elektronen bilden sich Wasserstoff- und Deuteriumionen. Die Trennung der Ionenströme verschiedener Masse erfolgt so, daß das Ionenpotential konstant bleibt, während ein magnetisches Feld wechselt und zuerst die Ionen der Masse 3 und dann die der Masse 2 zur Kollektorplatte geleitet werden. Die Menge der Ionen und ihr Verhältnis zueinander kann man aus der graphischen Aufzeichnung, das heißt der Höhe der Ausschläge (Gipfel) ablesen.

Was die Fehlermöglichkeiten der Messungen anbetrifft, so gilt einiges, was bereits für den Zinkkonverter gesagt wurde, auch für das Massenspektrometer. Auch hier können "memory-effect" und "fractionation" auftreten. Daneben ist noch zu beachten, daß

1. bei Anwesenheit fremder Gase (meist handelt es sich um den Luftstickstoff) sich das Verhältnis D : H ändern kann. Diese Fehlermöglichkeit läßt sich leicht durch ein ausreichendes Vakuum sowohl in der Zinkkonverterapparatur als auch im Spektrometer vermeiden.

2. kann es bei der Ionisation zur Verschiebung und dadurch Verfälschung der tatsächlichen Gipfel für H_2 , D_2 und HD kommen (Honig 15, Bauer 1, Friedel 6). Diese Fehlermöglichkeit wird bei der späteren Berechnung durch Zuhilfenahme eines Faktors berücksichtigt. Nach Solomon 33 kann man den Faktor bei Messungen des natürlichen D_2O -Gehaltes in biologischem Material vernachlässigen.

C Versuchsanordnung, Entnahme und Aufbewahrung des zu untersuchenden Materials

Die Proben (Wasser, Blutserum, Urin) wurden nach Entnahme, soweit sie nicht gleich untersucht werden konnten, in Glaskölbchen mit gefettetem Glasstöpsel gebracht und bis zur Analyse im Kühlraum aufbewahrt. Schloerb 27 empfiehlt, das Material bei - 15 Grad Celsius einzufrieren.

Das Blut zur Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes wurde in üblicher Weise venös entnommen, nach Entnahme zentrifugiert und das Serum dekantiert und aufbewahrt. Es soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, daß zur Untersuchung nur kleine Mengen, höchstens 1 ccm Blut, gebraucht werden.

Die Urinproben zur Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes wurden gewonnen, während bei den Versuchspersonen ein Volhardscher Wasser- und Konzentrationsversuch durchgeführt wurde. Von jeder Versuchsperson wurde jeweils auf dem Höhepunkt der Diurese und bei stärkster Konzentrierung im Durstversuch eine Urinprobe untersucht.

Der enterale Resorptionsrest wurde folgendermaßen durchgeführt; zunächst wurde bei jeder Versuchsperson als Ausgangswert der natürliche Gehalt an D_2O im Blut beziehungsweise Urin bestimmt. Dann erhielt die Versuchsperson 91 - 96 ccm 99,9%iges D_2O zu trinken. In Abständen von 20 bis 30 Minuten wurde Blut und Urin entnommen. Der Urin wurde durch einen Katheter gewonnen, der während der Dauer des Versuches liegen blieb. Die jeweilige Versuchsdauer betrug drei Stunden. Bei zwei Untersuchungen erfolgte die Entnahme stündlich, und die Dauer des Versuches wurde, um einen längeren Kurvenverlauf zu bekommen, auf fünf beziehungsweise sechs Stunden ausgedehnt. Untersucht wurden drei Personen, die klinisch gesund waren, ferner zwei Myxödempatentinnen vor und während Behandlung mit Schilddrüsenhormon und zwei Patientinnen mit Lebercirrhose und Ascites und Ödemen. Bei zwei gesunden Personen wurde ein dreimaliger Trinkversuch nach Injektion von antidiuretischem Hormon beziehungsweise während eines Durst- oder Wasserversuches durchgeführt, doch soll auf diesen Versuch erst bei den Ergebnissen genauer eingegangen werden.

IV ERGEBNISSE

Die Methode der Umwandlung der Proben zu Wasserstoffgas mit der Zinkkonverterapparatur und die Bestimmung des D_2O -Gehaltes mit dem Massenspektrometer hat sich bei den eigenen Untersuchungen bewährt. Wichtig war dabei, die oben angegebenen Fehlerquellen weitgehend auszuschalten. Es gelang, das Wasserstoffgemisch (H und D), das beim Konvertieren gewonnen wurde, in einer Reinheit von 97 - 100 % zu erhalten. Um möglichst exakte Bestimmungen durchführen zu können, sollte der Wasserstoffgehalt nicht unter 97 % liegen.

Der natürliche Gehalt an D_2O wurde in Wasser, Blutserum und Urin bestimmt. Dabei wurde für das Frankfurter Wasser (es wurden Proben von Leitungs-, Fluß- und Brunnenwasser untersucht) ein natürlicher Gehalt von 0,0130 Vol% D_2O mit einer Streubreite (mittlere quadratische Abweichung) von 0,0003 Vol% D_2O gefunden.

Die Ergebnisse der D_2O -Bestimmungen im Frankfurter Wasser sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bei der Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes im menschlichen Blutserum wurden die untersuchten Personen nach Altersgruppen getrennt. Gruppe A umfaßt sieben Personen im Alter von 20 bis 25 Jahren, Gruppe B umfaßt acht Personen im Alter von 55 bis 65 Jahren. Für Gruppe A wurde ein Wert von $0,0129 \pm 0,0004$ Vol%, für Gruppe B ein solcher von $0,0135 \pm 0,0006$ Vol% D_2O gefunden.

Die Differenz dieser beiden Ergebnisse liegt mit 0,0006 Vol% an der Grenze der Fehlerbreite der Methode. Zusammenstellung der Meßergebnisse siehe Tabelle 2.

Die Urinuntersuchungen wurden bei sieben Personen unter den Bedingungen eines Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuches durchgeführt. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten für Diurese und Konzentrierung finden. Der natürliche Gehalt an D_2O lag für den Diureseversuch auf dem Höhepunkt der Diurese bei $0,0138 \pm 0,0005$ Vol% und für die stärkste Konzentrierung während des Durstversuches bei 0,0139 Vol% D_2O .

Die Niere kann also nicht zwischen H und D unterscheiden. Selbst bei stärkster Belastung ändert sich das Verhältnis von D_2O zu H_2O nicht, was auch andere Untersucher feststellten (Schloerb 27, Faller 5, Hurst 16, Pinson 25, Levitt 20, v. Hevesy 11).

Ein Unterschied zwischen Urin- und Serumwerten besteht nicht. Die Differenz von 0,0006 Vol% D_2O zwischen dem Durchschnittsurinwert (0,0138

Tabelle 1Natürlicher Gehalt des Frankfurter Wassers an D₂O im Jahre 1960

Entnahmeort des Wassers	entnommene Probe	Gehalt an Vol% D ₂ O	arithmet. Mittelwert
Wasserleitung	1	0,0130	0,0130
	2	0,0126	
	3	0,0127	
	4	0,0135	
	5	0,0130	
Fluß (Main)	1	0,0135	0,0131
	2	0,0129	
	3	0,0130	
Brunnen	1	0,0125	0,0128
	2	0,0129	
	3	0,0129	
	4	0,0131	

Tabelle 2

Natürlicher Gehalt an D₂O im Blutserum bei verschiedenen Altersgruppen

	untersuchte Personen	Gehalt an Vol% D ₂ O	arithm. Mittelwert
Gruppe A (20-25 Jahre)	U. P. 22 Jahre	0,0129 0,0128	0,0129
	I. H. 24 Jahre	0,0130 0,0130	0,0130
	Ch. S. 24 Jahre	0,0128 0,0125	0,0127
	P. H. 22 Jahre	0,0124 0,0124	0,0124
	K. S. 20 Jahre	0,0128 0,0132	0,0130
	J. W. 25 Jahre	0,0137 0,0141	0,0139
	P. S. 21 Jahre	0,0124	0,0124
	A. E. 59 Jahre	0,0136 0,0120	0,0128
	P. H. 54 Jahre	0,0142 0,0141	0,0142
	A. G. 64 Jahre	0,0127 0,0133	0,0130
Gruppe B (55-65 Jahre)	K. M. 55 Jahre	0,0134 0,0135	0,0135
	W. W. 57 Jahre	0,0125 0,0130	0,0128
	H. B. 61 Jahre	0,0140 0,0143	0,0142
	W. S. 65 Jahre	0,0136 0,0139	0,0137
	G. F. 58 Jahre	0,0139 0,0137	0,0138

Vol% D_2O) und dem Serumwert (0,0132 Vol% D_2O) liegt im Bereich der Fehlerbreite der Methode.

Für die Praxis kann diese Übereinstimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes in Blut und Urin von Bedeutung sein, denn man kann auf die Blutentnahme verzichten und stattdessen den wesentlich einfacher zu gewinnenden Urin untersuchen.

Die Werte der Urinuntersuchungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Bei der Auswertung der enteralen Resorptionsuntersuchungen mit schwerem Wasser muß man berücksichtigen, daß die Zahl der untersuchten Personen klein ist. Die Trinkversuche mit 99,9%igem D_2O wurden bei drei klinisch unauffälligen Personen, bei zwei Myxödempatientinnen und bei zwei Patientinnen mit Lebercirrhose durchgeführt.

Bei den drei klinisch gesunden Personen wurde die höchste D_2O -Konzentration im Blutserum 30, 60 beziehungsweise 120 Minuten nach Trinken des schweren Wassers gefunden. Bei den Patientinnen mit Lebercirrhose war der Gipfel der D_2O -Konzentration im Blutserum nach 40 beziehungsweise 60 Minuten und bei den Myxödempatientinnen nach 90 Minuten erreicht.

Die Zeitdauer bis zum Erreichen des D_2O -Gipfels im Blutserum schwankt also zwischen 30 und 120 Minuten. Ein Unterschied zwischen den klinisch unauffälligen Personen und denen mit einem klinisch faßbaren Befund (Lebercirrhose, Myxödem) ließ sich nicht feststellen. Bei beiden Gruppen findet man sowohl kurze als auch längere Zeitabstände zwischen dem Trinken des D_2O und der höchsten D_2O -Konzentration im Serum.

Nach einer gewissen Zeit stellt sich ein Gleichgewicht ein zwischen Blut- und Urinkonzentration. Der Gehalt an D_2O ist dann in Blutserum und Urin gleich. Dieses Gleichgewicht wurde bei den klinisch gesunden Personen nach 80, 90 beziehungsweise 120 Minuten, bei den Myxödempatientinnen nach 90 beziehungsweise 120 Minuten und bei den Patientinnen mit Lebercirrhose ebenfalls nach 120 Minuten erreicht.

Aus den Tabellen 4-6 und den Abbildungen 2 - 8 sind D_2O -Gipfel und Gleichgewichtseinstellung bei den verschiedenen Personen ersichtlich.

Bei den beiden Myxödempatientinnen wurden zwei Trinkversuche durchgeführt, und zwar im Abstand von drei beziehungsweise vier Wochen. Es sollte festgestellt werden, ob sich durch die jeweils nach dem ersten Versuch einsetzende Behandlung mit Schilddrüsenhormon (Thybon der Firma Hoechst) eine Änderung im Kurvenverlauf ergibt. Es konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden. D_2O -Gipfel und Gleichgewichtseinstellung sowie Kurvenverlauf waren vor und unter der erfolgreichen Behandlung gleich.

Siehe Tabelle 5 und Abbildungen 5 und 6.

Zur graphischen Darstellung muß gesagt werden, daß bei den Abbildungen 5,

Tabelle 3Natürlicher Gehalt an D_2O im Urin bei Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuchen

untersuchte Personen	Vol% D_2O auf dem Höhep. der Diurese	arithm. Mittelwert	Vol% D_2O auf d. Höhep. d. Konz.	arithm. Mittelw.
A. M.	0,0142	0,0142	0,0140	0,0143
	0,0141		0,0145	
P. H.	0,0142	0,0142	0,0142	0,0142
			0,0141	
E. K.	0,0141	0,0141	0,0139	0,0141
	0,0139		0,0142	
	0,0142			
R. H.	0,0128	0,0129	0,0137	0,0138
	0,0129		0,0139	
E. R.	0,0134	0,0135	0,0137	0,0135
	0,0135		0,0133	
W. B.	0,0131	0,0132	0,0135	0,0130
	0,0133		0,0124	
K. S.	0,0142	0,0143	0,0136	0,0140
	0,0143		0,0143	

6, 9, 10 die Vol%-Werte jeweils durch Abzug des "Serumleerwertes", das heißt des D_2O -Gehaltes im Serum vor Beginn der D_2O -Belastung, auf einen relativen Vol%-Wert zurückgeführt wurden. Dadurch hat man, wenn bei einer Person in kürzeren Zeitabständen mehrere D_2O -Belastungsversuche durchgeführt werden, bessere Vergleichsmöglichkeiten der Kurvenverläufe und der tatsächlich erreichten D_2O -Gipfel im Blutserum.

Bei zwei gesunden Personen wurden in Abständen von einigen Tagen je drei Trinkversuche unter jeweils veränderten Versuchsbedingungen durchgeführt. Bei Versuch a wurde das D_2O im Durstzustand (Flüssigkeitsentzug für 24 Stunden) gegeben. Bei Versuch b bekam die Versuchsperson vor der D_2O -Aufnahme insgesamt 1 000 ccm Flüssigkeit zu trinken, und zwar 500 ccm am Abend vorher und 500 ccm am Morgen. Bei Versuch c wurden die gleichen Flüssigkeitsmengen wie im zweiten Versuch und dazu noch 10 beziehungsweise 15 E Pitressin 30 Minuten vor Versuchsbeginn gegeben. Dabei zeigt sich im Kurvenverlauf (siehe Tabellen 7 und 8 und Abbildungen 9 und 10), daß im Durstzustand (Versuch a) der D_2O -Spiegel im Blutserum am schnellsten ansteigt. Im gewässerten Zustand (Versuch b) kommt es bei Versuchsperson A. M. (Tabelle 7 und Abbildung 9) zu einer geringfügigen Abflachung im Kurvenverlauf. Nach Gabe von Hypophysenhinterlappenhormon im Versuch c findet man einen deutlich verzögerten Anstieg des D_2O -Spiegels im Blutserum. Der Gipfel der Höchstkonzentration wird in b und c später als in a erreicht. Zwar muß man berücksichtigen, daß sich über die Untersuchungsergebnisse von nur zwei Personen noch nicht allzu viel aussagen läßt, jedoch ist der verzögerte Anstieg des D_2O -Spiegels im Blutserum nach Wässerung bei beiden untersuchten Personen deutlich sichtbar.

Weitere Untersuchungen wurden von Heintz (10) durchgeführt.

Bei den dreifachen Trinkversuchen konnte als Nebenergebnis die biologische Halbwertszeit für D_2O beziehungsweise HDO bestimmt werden. Unter der biologischen Halbwertszeit versteht man die Zeit, in der die Hälfte der zugeführten D_2O -Menge ausgeschieden ist. Hevesy (12) gibt für Untersuchungen am Menschen eine Zeit von 8 - 14 Tagen, Mittelwert 10 Tage an. Schloerb (27) spricht von $9,3 \pm 1,5$ Tagen. Bei Levitt (20) findet man eine Zeit von 9 Tagen. Die bei den eigenen Untersuchungen ermittelte biologische Halbwertszeit schwankt zwischen 9 und 13 Tagen.

Tabelle 4

Meßergebnisse bei drei gesunden Versuchspersonen nach Trinken von D₂O

untersuchte Personen	Entnahmezeit in Minuten	Gehalt an Vol% D ₂ O	
		im Serum	im Urin
R. H.	O-Wert	0,0172	0,0172
Körpergewicht:	60	0,2168	
75 kg	120	0,2100	0,2130
getrunken:	180	0,2090	
92 ccm 99,9%iges	240	0,2055	0,2035
D ₂ O	360	0,1914	0,1872
	540	0,1923	0,1829
A. M.	O-Wert		0,0136
Körpergewicht:	20	0,1542	
79,3 kg	40	0,1582	
getrunken:	60	0,1655	
94 ccm 99,9%iges	80	0,1865	0,1886
D ₂ O	120	0,1919	0,1950
	240	0,1781	
W. D.	O-Wert	0,0269	
Körpergewicht:	30	0,1537	0,1265
79,5 kg	60	0,1498	0,1357
getrunken:	90	0,1418	0,1403
91 ccm 99,9%iges	120	0,1353	0,1357
D ₂ O	180	0,1265	0,1305

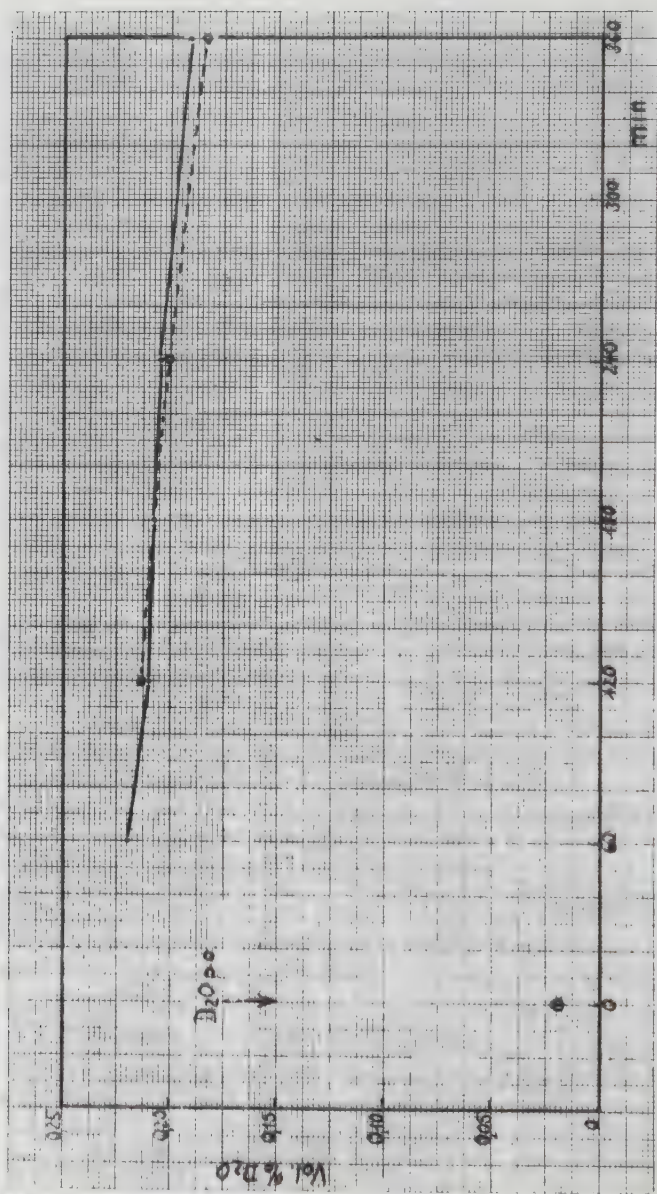


Abb. 2. D_2O -Konzentration in Blutserum und Urin bei gesunden Mann (D.M.) nach Trinken von H_2O . Blutserum (—•—), Urin (o---o).

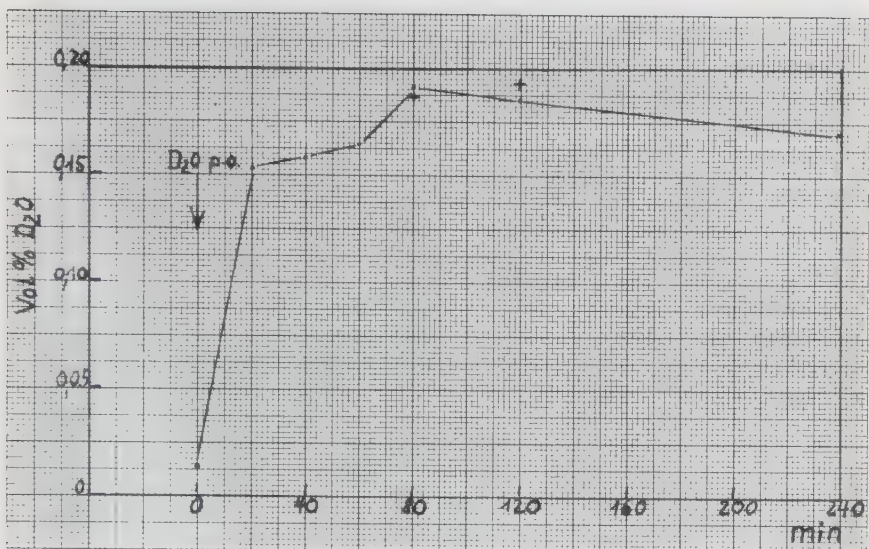


Abb. 3. D₂O-Konzentration in Blutserum und Urin bei gesundem Mann (A.M., 37 Jahre) nach Trinken von D₂O
Blutserum (—.), Urin (+)

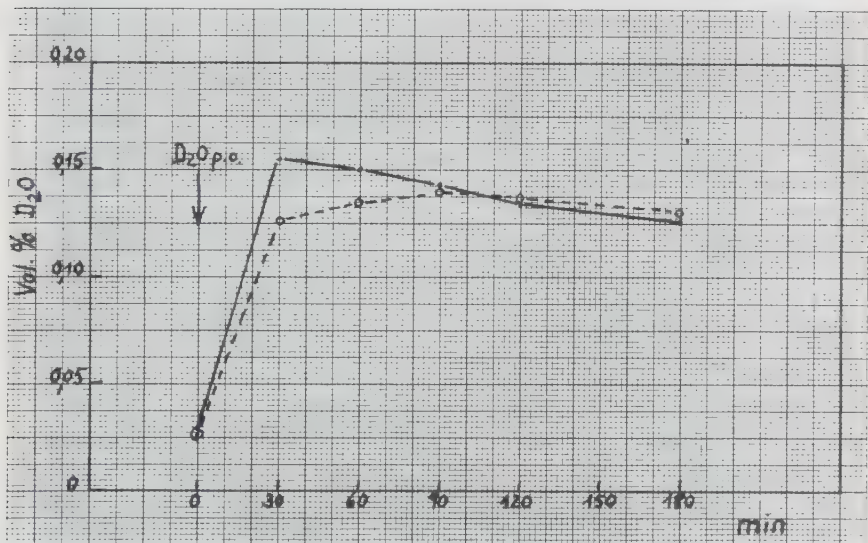


Abb. 4. D₂O-Konzentration in Blutserum und Urin bei gesundem Mann (W.D., 55 Jahre) nach Trinken von D₂O
Blutserum (—.), Urin (o----o)

Tabelle 5

Trinkversuche bei zwei Myxödempatientinnen vor und unter der Behandlung mit Schilddrüsenhormon

untersuchte Personen	Entnahmezeit in Minuten	Gehalt an Vol% D_2O	
		im Serum	im Urin
A. Wi.	O-Wert		0,0137
<u>Vor</u> Behandlung	30	0,1405	0,1305
Körpergewicht: 73 kg	60	0,1701	
getrunken: 92 ccm	90	0,2004	0,1773
99,9%iges D_2O	120	0,1895	0,1898
	180	0,1823	0,1835
A. Wi.			
<u>Nach</u> Behandlung	O-Wert		0,0738
Körpergewicht: 71 kg	30	0,1235	0,1136
getrunken: 91 ccm	60	0,1793	
99,9%iges D_2O	90	0,2291	0,2342
	120	0,2212	0,2228
	180	0,1986	0,1914
H. We.	O-Wert	0,0147	
<u>Vor</u> Behandlung	30	0,1102	
Körpergewicht: 52,4 kg	60	0,1720	0,1537
getrunken: 91 ccm	90	0,2213	0,2232
99,9%iges D_2O	120	0,1793	0,1893
	150	0,1781	0,1838
H. We.			
<u>Nach</u> Behandlung	O-Wert	0,0771	
Körpergewicht: 49 kg	30	0,2220	0,2109
getrunken: 98 ccm	60	0,2664	0,2444
99,9%iges D_2O	90	0,3013	0,3179
	120	0,2733	0,2712
	150	0,2589	0,2613

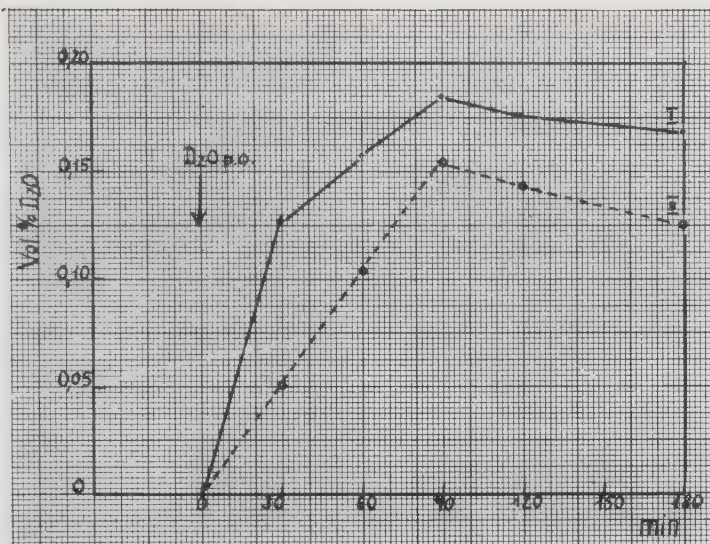


Abb. 5. D_2O -Konzentration im Blutserum bei Pat. mit Myxödem (A.Wi., 52 J.) nach Trinken von D_2O vor u. unter Behandlung mit Schilddrüsenhormon I vor Behandlung (—), II unter Behandlung (o----o)

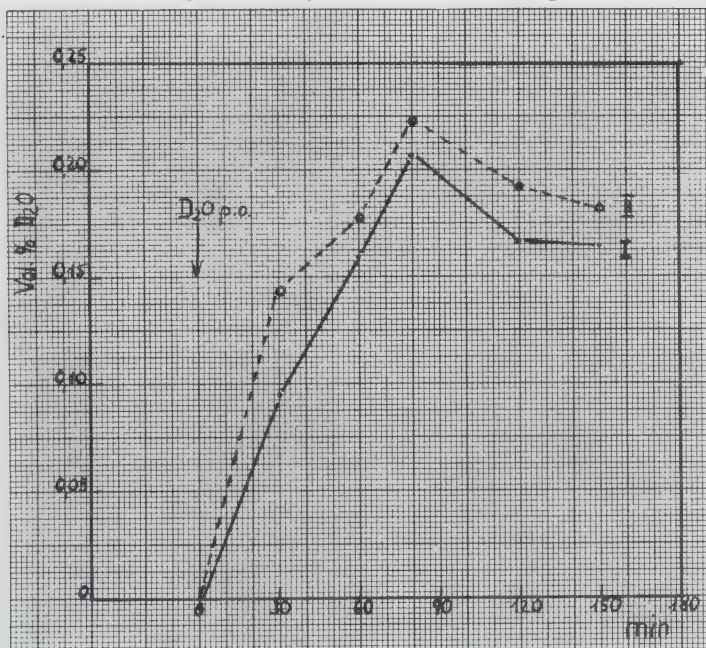


Abb. 6. D_2O -Konzentration im Blutserum bei Pat. mit Myxödem (H.We., 29 J.) nach Trinken von D_2O vor und unter Behandlung mit Schilddrüsenhormon I vor Behandlung (—), II unter Behandlung (o----o)

Tabelle 6

Trinkversuche bei zwei Patientinnen mit Lebercirrhose

Untersuchte Personen	Entnahmezeit in Minuten	Gehalt an Vol% D_2O		
		im Serum	im Urin	im Ascites
M. Z.	O-Wert	0,0150		
Körpergewicht:	60	0,2024		
60,9 kg	120	0,1881	0,1855	0,1494
getrunken: 92 ccm	180	0,1859		
99,9%iges D_2O	240	0,1845		0,1705
	300	0,1610		
Ch. F.	O-Wert	0,0111		
Körpergewicht:	20	0,1210		
71,7 kg	40	0,2479		
getrunken: 96 ccm	60	0,2021	0,1924	
99,9%iges D_2O	80	0,1995		
	120	0,1958	0,1900	
	180	0,1855		

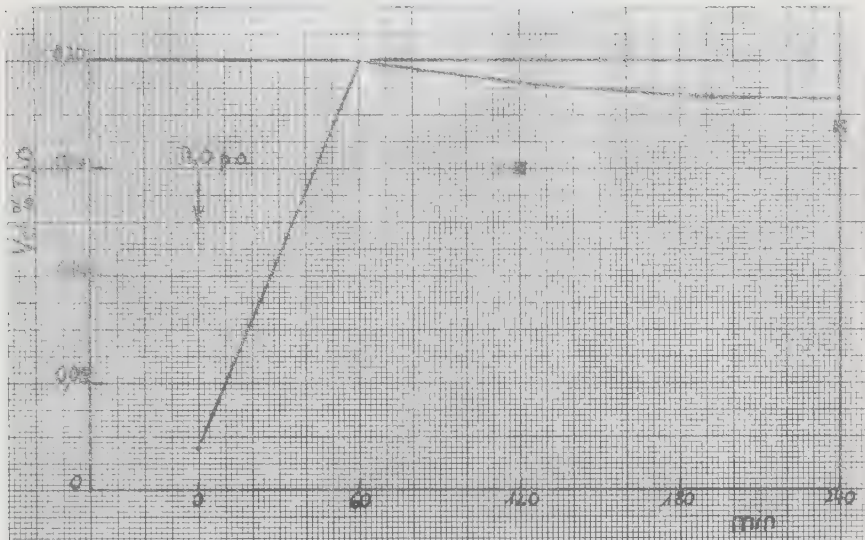


Abb. 7. D₂O-Konzentration in Blutserum und Ascites bei Pat. mit Lebercirrhose (M.Z., 50 J.) nach Trinken von D₂O
Blutserum (—○—), Ascites (—■—)

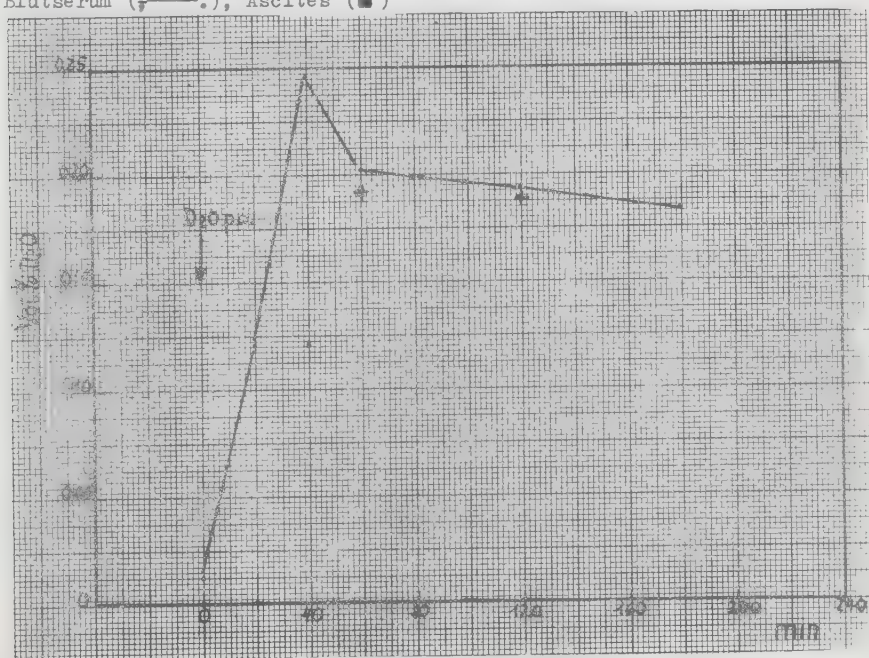


Abb. 8. D₂O-Konzentration in Blutserum und Urin bei Pat. mit Lebercirrhose (Ch.F., 18 J.) nach Trinken von D₂O
Blutserum (—○—), Urin (+)

Tabelle 7

Drei Trinkversuche unter verschiedenen Versuchsbedingungen bei einem
gesunden Mann (A. M.)

	Entnahmezeit in Minuten	Gehalt an Vol% D_2O im Serum	D_2O im Urin
<u>1. Versuch (a)</u>	O-Wert		0,0136
18.2.1960	20	0,1542	
94 ccm 99, 9%iges	40	0,1582	
D_2O per os	60	0,1655	
	80	0,1919	0,1886
	120	0,1865	0,1950
	240	0,1781	
<u>2. Versuch (b)</u>	O-Wert		0,0880
7.3.1960	20	0,1702	
93 ccm 99, 9%iges	40	0,2074	
D_2O p. o.; am Abend	60	0,2164	0,2273
vorher und am Morgen	100	0,2333	
je 500 ccm Flüssigkeit	120	0,2439	0,2478
vorgetrunken	150	0,2393	
	180	0,2365	
<u>3. Versuch (c)</u>	O-Wert		0,1338
22.3.1960	40	0,1858	
91 ccm 99, 9%iges	60	0,2013	
D_2O p. o.;	80	0,2294	
Vortrinken wie bei	100	0,2674	
Versuch 2, außerdem	120	0,2873	0,2803
30 Min. v. d. Versuch	150	0,2705	
Inj. von 15-E	180	0,2572	
Pitressin			

Tabelle 8

Drei Trinkversuche unter verschiedenen Versuchsbedingungen bei einem
gesunden Mann (W.D.)

	Entnahmezeit in Minuten	Gehalt an Vol% D ₂ O	
		im Serum	im Urin
<u>1. Versuch (a)</u>	O-Wert	0,0269	
5.7.1960	30	0,1537	0,1267
91 ccm 99,9%iges	60	0,1498	0,1357
D ₂ O per os	90	0,1417	0,1403
	120	0,1353	0,1357
	180	0,1265	0,1305
<u>2. Versuch (b)</u>	O-Wert	0,0983	
8.7.1960	30	0,1819	0,1497
91 ccm 99,9%iges	60	0,2552	0,2398
D ₂ O p.o.; am Abend	90	0,2043	0,2069
vorher und am Morgen	120	0,1888	0,1930
je 500 ccm Flüssigkeit vorgetrunken	180	0,1823	0,1835
<u>3. Versuch (c)</u>	O-Wert	0,1508	
14.7.1960	30	0,1835	0,1689
91 ccm 99,9%iges	60	0,2135	0,2045
D ₂ O p.o.;	90	0,3056	0,3031
Vortrinken wie bei	120	0,2375	0,2505
Versuch 2, außerdem	180	0,2339	
30 Min. v.d. Versuch			
Inj. von 10 E Oitressin			

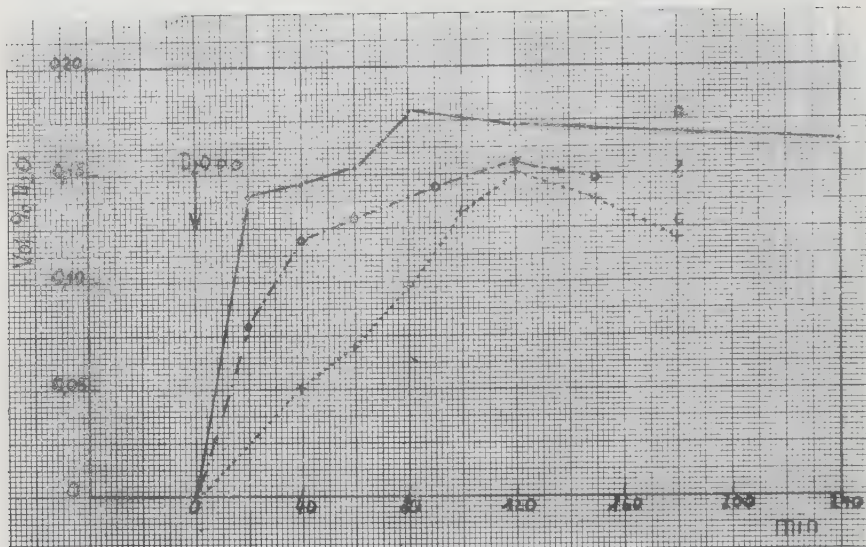


Abb. 9. D_2O -Konzentration im Blutserum bei gesundem Mann (A.M., 37 Jahre) nach Trinken von D_2O unter verschiedenen Versuchsbedingungen: a) Durstzustand (—•—), b) nach Flüssigkeitszufuhr (o-.-.-o), c) nach Flüssigkeitszufuhr und Injektion von Pitressin (+....+)

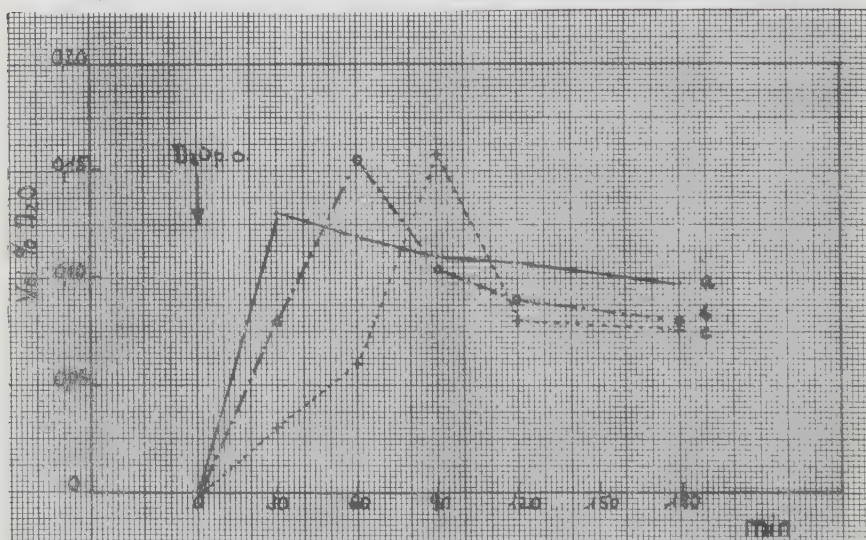


Abb. 10. D_2O -Konzentration im Blutserum bei gesundem Mann (W.D., 55 Jahre) nach Trinken von D_2O unter verschiedenen Versuchsbedingungen: a) Durstzustand (—•—), b) nach Flüssigkeitszufuhr (o-.-.-o), c) nach Flüssigkeitszufuhr und Injektion von Pitressin (+....+)

Nach den eigenen Untersuchungen stimmt der native Gehalt an D_2O in allen biologisch vorkommenden wäßrigen Flüssigkeiten (natürliches Wasser, Blutserum, Urin) innerhalb der Fehlerbreite der Methode überein. Zu gleichen Feststellungen kommen auch andere Untersucher: Brandt 2, Dole 3, Pinson 25, Schloerb 27. Interessant wäre nun, die Frankfurter Werte aus dem Jahre 1960 den Ergebnissen älterer Untersuchungen, besonders aus den Anfängen der D_2O -Forschung der dreißiger Jahre, gegenüberzustellen, weil in den letzten 20 Jahren die Frage der Radioaktivität und der Neubildung von Isotopen aktuell geworden ist. In Arbeiten aus dem Jahre 1934 findet man bei Brandt 2 und Hevesy und Hofer 12 die Angabe, daß im Leitungswasser H_2O und D_2O im Verhältnis 5 000 : 1 vorkommt. Umgerechnet würde das einem D_2O -Gehalt von 0,02 Vol% entsprechen. Der Wert aus dem Jahre 1934 liegt deutlich höher als der durch eigene Untersuchungen gefundene Wert von $0,0130 \pm 0,0003$ Vol% aus dem Jahre 1960. Man muß jedoch die größere Ungenauigkeit der älteren Methoden berücksichtigen. Die ersten vergleichbaren Werte stammen aus den Arbeiten von Schloerb 27 und Solomon 33 aus dem Jahre 1950. Diese Autoren geben den natürlichen D_2O -Gehalt mit 0,0149 Vol% D_2O an. Wahrscheinlich ist auch diese Abweichung vom eigenen Wert methodisch bedingt. Eines kann man jedoch beim Vergleich der Ergebnisse aus den Jahren 1934 und 1960 sagen: in den letzten 30 Jahren ist der natürliche D_2O -Gehalt nicht angestiegen.

Der natürliche D_2O -Gehalt im Blutserum wurde bei zwei Personengruppen bestimmt. Der Untersuchung lag folgende Hypothese zugrunde: es ist bekannt, daß erstens H- und D-Atome in anorganischen und organischen Molekülen austauschbar sind und daß zweitens der schwere Wasserstoff auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften (höhere Viskosität, geringere Löslichkeit von Salzen, geringere Dissoziation) träger reagiert als gewöhnlicher Wasserstoff (Brandt 2) und demzufolge Stoffwechselvorgänge langsamer ablaufen, wenn schwerer statt leichter Wasserstoff beteiligt ist. Aus diesen Tatsachen glaubte man folgern zu können, daß eine Anreicherung von schwerem Wasser eine der Ursachen für den Alterungsprozeß des Menschen sei.

Diese Annahme wird durch die eigenen Untersuchungen nicht gestützt. Der natürliche D_2O -Gehalt im Blutserum ist bei jungen und alten Menschen gleich. Die Konzentration an schwerem Wasser im Organismus bleibt während des Lebens konstant, es kommt nicht zu einer Anreicherung von D_2O im Alter.

Bei der Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes im Urin während eines Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuches sollte nachgeprüft wer-

den, in wie weit in der Niere eine einfache Wasserrückresorption stattfindet, beziehungsweise ob eine tubuläre Wassersekretion möglich ist. Bei der Wasserrückresorption handelt es sich um den physikalischen passiven Vorgang der Diffusion infolge eines osmotischen Konzentrationsgefälles. Im Gegensatz dazu würde eine tubuläre Wassersekretion einen aktiven Vorgang darstellen, der chemische, das heißt Stoffwechselprozesse zur Voraussetzung hat. Diese Stoffwechselvorgänge würden jedoch mit schwerem Wasser verlangsamt ablaufen (Brandt 2). Wenn man von der Annahme ausgeht, daß es sich in der Niere um eine aktive Wassersekretion handelt, wäre beim Volhardschen Versuch zu erwarten, daß bei Erhöhung der renalen Wassersekretion (Dilutionszustand) der Anteil des D_2O am Gesamtwasser sinken, bei Verlangsamung (Konzentrierungszustand) steigen würde.

Diese Annahme konnte durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Es ließ sich im Harn kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der D_2O -Konzentration bei Diuresis und Konzentrierung finden.

Nach Trinken von 100 ccm 99,9%igem D_2O kommt es zum Ansteigen des D_2O -Spiegels im Blutserum, bis nach einer gewissen Zeit der D_2O -Gipfel erreicht ist. Diese Zeitdauer bis zum Erreichen des Konzentrationsgipfels unterliegt individuellen Schwankungen. Man kann annehmen, daß die Geschwindigkeit, mit der der D_2O -Gipfel im Blut erreicht wird, davon abhängt, wie schnell das schwere Wasser aus dem Darm resorbiert wird.

Die Ergebnisse der dreifachen Trinkversuche bei zwei klinisch gesunden Personen lassen ferner darauf schließen, daß zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und "Wässerungszustand" des menschlichen Körpers ein Zusammenhang besteht. Bei beiden mit einem dreifachen Trinkversuch untersuchten Personen wird im Durstzustand (Versuch a; Flüssigkeitsentzug für 24 Stunden) der D_2O -Gipfel schneller erreicht als im Zustand der Überwässerung (Versuch b; nach Aufnahme von 1 000 ccm Flüssigkeit). Den deutlich verzögerten Anstieg des D_2O -Spiegels nach Flüssigkeitszufuhr und zusätzlicher Injektion von Pitressin (Versuch c) könnte man so erklären, daß es infolge des antidiuretischen Hormons zur verzögerten Wasserausscheidung und dadurch zu einem noch deutlicheren Zustand der Überwässerung kommt als im Versuch b. (Heintz 10)

Auch die Gleichgewichtseinstellung der D_2O -Konzentration zwischen Blut und Urin unterliegt Schwankungen. Nach Hevesey 12, London 21, McDougall 22, Pinson 24, Schloerb 27 ist die Zeit bis zum Erreichen des Gleichgewichts abhängig einmal von Menge und Konzentration des zugeführten D_2O und zum anderen von der Menge der Körperflüssigkeiten, in denen sich das D_2O verteilen muß. Da sich bei den eigenen Versuchen Menge und Konzentration des zugeführten D_2O nicht änderten, ist anzuneh-

men, daß die Ursache für die Schwankungen ausschließlich in der unterschiedlichen Menge der Körperflüssigkeiten zu suchen ist. Recht anschaulich zeigt sich das bei den beiden Patientinnen mit Lebercirrhose, bei welchen die relativ lange Zeit von 120 Minuten bis zur Erreichung des Gleichgewichtes der Blut- und Urinkonzentration für D_2O wohl auf ihr vermehrtes Gesamtkörperwasser (u. a. Ascites) zurückgeht.

Praktische Bedeutung hat die Gleichgewichtseinstellung des D_2O in Blut und Urin für die Bestimmung des Gesamtkörperwassers. Man kann nach Zufuhr von D_2O aus den höchsten Werten im Blut als auch im Urin nach Einstellung des Gleichgewichtes das Gesamtkörperwasser errechnen (Schloerb 27, Solomon 33). Da man annehmen kann, daß bei Berechnung des Gesamtkörperwassers aus dem Urin das Gleichgewicht dann erreicht ist, wenn der höchste Urinwert vorliegt, ist es möglich, das Gesamtkörperwasser aus der D_2O -Konzentration im Urin zu bestimmen (Hurst 16, Faller 5).

Der D_2O -Spiegel im Blutserum sinkt kurze Zeit nach Erreichen des Konzentrationsgipfels ab, um nach 180 - 240 Minuten für längere Zeit konstant zu bleiben. Wahrscheinlich kann man diesen Konzentrationsabfall damit erklären, daß D_2O zunächst schneller in den intravasalen Raum aus dem Darm aufgenommen als in den extravasalen Raum abgegeben wird. Erst nach weitgehender Resorption des enteral gegebenen D_2O überwiegt der Abstrom in den extravasalen Raum, so daß die anfängliche Höchstkonzentration im Blut abnimmt, bis sich ein Gleichgewicht der D_2O -Konzentration in allen Flüssigkeitsräumen eingestellt hat.

Die Bedeutung des enteralen Wasserresorptionstestes besteht darin, daß es mit einfach durchzuführenden Untersuchungen (Blut- und Urinuntersuchungen nach oraler Zufuhr von D_2O) möglich ist, etwas über die enterale Resorption von Wasser und ihre Abhängigkeit von den verschiedenen Faktoren aussagen zu können.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Untersuchungen über den nativen Gehalt an schwerem Wasser (D_2O) im natürlichen Wasser, Blutserum und Urin und über die enterale Wasserresorption mit oral zugeführtem D_2O (Wasserresorptionstest) angestellt.

Die Untersuchungen wurden mit der Vakuumapparatur (Zinkkonverter) nach Graff und Rittenberg und dem Massenspektrometer durchgeführt. Dabei wurden die auf ihren D_2O -Gehalt zu untersuchenden Proben (Wasser, Blutserum, Urin) mit Hilfe des Zinkkonverters in ein Wasserstoffgasgemisch umgewandelt und daraus massenspektrometrisch der Gehalt an schwerem Wasser bestimmt. Der Wasserstoffgehalt des beim Konvertieren gewonnenen Gasgemisches lag bei 97 - 100 %. Für eine exakte Bestimmung sollte er nicht unter 97 % liegen.

Im ersten Teil der Untersuchungen wurde der native D_2O -Gehalt im natürlichen Wasser, Blutserum und Urin bestimmt. Es ergab sich für Wasser ein natürlicher D_2O -Gehalt von $0,0130 \pm 0,0003$ Vol%, der innerhalb der Fehlerbreite der Methode für alle organischen wäßrigen Substrate gilt.

Bei der Bestimmung des natürlichen D_2O -Gehaltes im menschlichen Blutserum wurden die untersuchten Personen nach Altersgruppen getrennt. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied der Werte feststellen. Somit konnte eine Speicherung von D_2O im Laufe des Lebens nicht nachgewiesen werden.

Urinuntersuchungen über den D_2O -Gehalt im Harn wurden unter den Bedingungen eines Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuches durchgeführt. Dabei waren die Werte für Diurese und Konzentrierung gleich und stimmten mit der Serumkonzentration überein.

Der zweite Teil der Untersuchungen befaßte sich mit einigen Fragen zur Geschwindigkeit der enteralen Wasserresorption. Nach dem Trinken von D_2O (anstatt von H_2O) ist es möglich, an Hand des direkt gemessenen Anstiegs von D_2O im Blutserum die relative Geschwindigkeit der enteralen Wasserresorption nach Wasseraufnahme zu bestimmen (Wasserresorptionstest).

60 - 120 Minuten nach dem Trinken von 100 ccm 99,9%igem D_2O kam es zum Konzentrationsgipfel von D_2O im Blutserum. Die Ursachen für die individuellen Schwankungen sind wahrscheinlich in der Resorptionsgeschwindigkeit des D_2O aus dem Darm zu suchen, die ihrerseits wieder abhängig zu sein scheint vom Flüssigkeitshaushalt des menschlichen Körpers. Es wurde gefunden, daß im Durstzustand der D_2O -Gipfel schneller erreicht wird als im Zustand der Überwässerung.

80 - 120 Minuten nach Trinken des schweren Wassers kam es zur Gleichgewichtseinstellung der D_2O -Konzentrationen im Blutserum und Urin. Die Zeitdauer bis zum Erreichen dieses Gleichgewichtes ist abhängig von der Menge der Körperflüssigkeiten. So läßt sich bei den Patientinnen mit Ascites und Ödemen die relativ lange Zeit von 120 Minuten bis zur Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Urin durch ihr vermehrtes Gesamtkörperwasser erklären.

VII LITERATURNACHWEIS

- 1) Bauer, N. and Beach, J. Y. : Differences in mass spectra of H_2 and D_2
J. Chem. Physics 15:150, 1947
- 2) Brandt, W. : Der schwere Wasserstoff und seine biologische Bedeutung
Kli. Wo. 13:1009-12, 1934
- 3) Dole, M. : J. Am. Chem. Soc. 58:560-85, 1936
- 4) Erlenmeyer, H. und Gärtner, H. : Über den Gehalt biologischer Flüssigkeiten an H_2 $H_2^{18}O$
Helv. Clin. acta 17:549-50, 1934
- 5) Faller, I. L. : The use of urinary deuterium oxide concentrations in a simple method for measuring total body water
J. Lab. Clin. Med. 45:759, 1955
- 6) Friedel, R. A. and Sharkey, A. G. Jr. : Mass spectrum of hydrogen deuteride (HD)
J. Chem. Physics 17:584, 1949
- 7) Graff, J. and Rittenberg, D. : Microdetermination of deuterium in organic compounds
Analyt. Chem. 24:878, 1952
- 8) Hansen, K. und Rustung, E. : Untersuchungen über die biologische Wirkung von "schwerem Wasser" bei warmblütigen Tieren
Kli. Wo. 14:1489-1525, 1935
- 9) Hansen, K. : Die Dauer der Deuteriumausscheidung als Indikator der stofflichen Erneuerung des Organismus
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 211:12-21, 1950
- 10) Heintz, R., Brass, H., Braumann, F., Paul, U. : Untersuchungen mit schwerem Wasser (D_2O) über die Geschwindigkeit der enteralen Wasserresorption bei gesunden Personen und bei Ödemkranken
Kli. Wo. 8:359-66, 1963
- 11) Hevesy, G. v. and Hofer, E. : Elimination of water from the human body
Nature 134:879, 1934
- 12) Hevesy, G. v. und Hofer, E. : Die Verweilzeit des Wassers im menschlichen Körper, untersucht mit Hilfe des schweren Wassers als Indikator
Kli. Wo. 13:1524-26, 1934
- 13) Hevesy, G. v. and Jacobson, C. F. : Rate of passage of water through capillary cell walls
Acta physiol. Skand. 1:11-18, 1940/41

- 14) Hevesy, G. v. : Der schwere Wasserstoff in der Biologie
Die Naturwissenschaften 23:775-80, 1935
- 15) Honig, R.E.: Gas flow in the mass spectrometer
J. Applied Physics 16:646, 1945
- 16) Hurst, W.W., Schemm, F.R., Vogel, W.C.: Urin-blood ratios of
deuterium oxide in man
J. of Lab. and Chem. Med. 39:41-43, 1952
- 17) Keston, A.S., Rittenberg, D. and Schoenheimer, R.: Determination
of deuterium in organic compounds
J. Biol. Chem. 122:227, 1937/38
- 18) Kirshenbaum, J.: Physical properties and analysis of heavy water
New York: McGraw-Hill, 1951
- 19) Krogh, A. and Ussing, H.H.: The exchange of hydrogen between the
free water and the organic substances in the living
organism
Skand. Arch. f. Physiol. 75:90-104, 1936
- 20) Levitt, M.F. and Gaudino, M.: Measurement of body water com-
partments
Am. J. Med. 9:208-15, 1950
- 21) London, J.M. and Rittenberg, D.: Deuterium studies in normal
man; rate of synthesis of serum cholesterol,
measurement of total body water and water absorption
J. Biol. Chem. 184:687-91, 1950
- 22) McDougall, E.J., Verzar, F., Erlenmeyer, H. and Gaertner, H.:
Heavy water in the animal body
Nature 134:1006-7, 1934
- 23) Nier, A.O.C.: A mass spectrometer for isotope and gas analysis
Rev. Scient. Instruments 18:398, 1947
- 24) Pinson, E.A.: AEC-Document LA-1218, 1-29, 12 March 1951
- 25) Pinson, E.A.: Water exchange and barriers as studies by the use
of hydrogen isotopes
Phys. Rev. 32:123-34, 1953
- 26) Robinson, J.R.: The active transport of water in living systems
Biol. Rev. 28:94, 1953
- 27) Schloerb, P.R., Friis-Hansen, B.J., Edelman, I.S., Solomon, A.K.
and Moore, F.D.: The measurement of total body
water in the human subjects by deuterium oxide dilution
J. Clin. Inv. 29:1296-1310, 1950
- 28) Schloerb, P.R., Friis-Hansen, B.J., Edelman, I.S., Sheldon, D.B.
and Moore, F.D.: The measurement of deuterium oxide
in body fluids by the falling drop method
J. Lab. et Clin. Med. 37:653, 1951

- 29) Schoenheimer, R. and Rittenberg, D.: Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism (1)
J. Biol. Chem. 11:163-68, 1935
- 30) Schoenheimer, R. and Rittenberg, D.: Deuterium as an indicator of intermediary metabolism (3)
J. Biol. Chem. 11:175-82, 1935
- 31) Schoenheimer, R. and Rittenberg, D.: The study of intermediary metabolism of animals with the aid of isotopes
Physiol. Rev. 20:218-46, 1940
- 32) Siri, W. E.: Isotopic tracers and nuclear radiations
New York: McGraw-Hill, 1949
- 33) Solomon, A. K., Edelman, I. S. and Soloway, S.: The use of the mass spectrometer to measure deuterium oxide in body fluids
J. Clin. Inv. 29:1311-19, 1950
- 34) Ussing, H. H.: Exchange of H and D atoms between water and protein in vivo and in vitro
Skand. Arch. f. Physiol. 78:225-41, 1938
- 35) Vogt, E. and Hamilton, W. E.: Determinations of the concentration of "heavy water" by means of the falling drop method
Am. J. Physiol. 113:135, 1935

Herrn Professor Dr. R. H e i n t z möchte
ich für das Thema dieser Arbeit und für die
zahlreichen Anregungen, die ich von ihm
erhalten habe, danken.

Frankfurt/Main, 1966

Ursel P a u l

Lebenslauf

Ich, Annemarie Ursel Paul, wurde am 8.7.1937 in Wolfen, Kreis Bitterfeld, als Tochter des Kaufmännischen Angestellten Otto Paul und seiner Ehefrau Elise, geb. Noll, geboren.

Von 1943 bis 1955 besuchte ich die Schule in Bitterfeld. Nach dem Abitur studierte ich Humanmedizin, und zwar von 1955 bis 1957 an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und von 1957 bis 1961 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, wo ich am 5.8.1961 das Staatsexamen ablegte. Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit in Frankfurt, Stuttgart und München wurde mir am 31.12.1963 die Bestallung als Ärztin erteilt. Zuletzt war ich als Assistenzärztin in einer Stuttgarter Klinik beschäftigt.

Frankfurt/Main, den 20. Mai 1965

Ursel Paul

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. M. Gänsslen	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. W. Schrade	Innere Medizin
Prof. Dr. A. Gebauer	Innere Medizin
Prof. Dr. E. Pfeiffer	Innere Medizin
Prof. Dr. K. Radenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. H. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. J. Jürgens	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Altmann	Innere Medizin
Priv. Doz. Dr. R. Heinecker	Innere Medizin
Priv. Doz. Dr. P. Christ	Innere Medizin
Prof. Dr. W. Amelung	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. E. Ungeheuer	Chirurgie
Priv. Doz. Dr. W. Weber	Chirurgie
Prof. Dr. F. Naujoks	Frauenheilkunde
Prof. Dr. A. Schwenzer	Frauenheilkunde
Prof. Dr. L. Heller	Frauenheilkunde
Prof. Dr. B. de Rudder	Kinderheilkunde
Prof. Dr. K. Weiße	Kinderheilkunde
Priv. Doz. Dr. G. Wilhelm	Kinderheilkunde
Prof. Dr. O. Gans	Dermatologie
Prof. Dr. G. Steigleder	Dermatologie
Prof. Dr. G. Leonhardi	Dermatologie
Prof. Dr. E. Landes	Dermatologie
Prof. Dr. R. Mittermaier	HNO-Heilkunde
Prof. Dr. H. Boenninghaus	HNO-Heilkunde
Prof. Dr. R. Thiel	Augenheilkunde
Priv. Doz. Dr. J. Otto	Augenheilkunde
Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Priv. Doz. Dr. E. Bruckschen	Orthopädie
Prof. Dr. J. Zutt	Psychiatrie und Neurologie
Prof. Dr. E. Frowein	Psychiatrie und Neurologie
Prof. Dr. H. Schwab	Psychiatrie und Neurologie
Priv. Doz. Dr. R. Degkwitz	Psychiatrie und Neurologie

Prof. Dr. J. von Reckow	Zahnheilkunde
Prof. Dr. F. Strnad	Röntgenologie
Prof. Dr. W. Hellriegel	Röntgenologie
Prof. Dr. B. Rajewsky	Biophysik
Prof. Dr. A. Lauche	Pathologie
Prof. Dr. W. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. W. Sandritter	Pathologie
Prof. Dr. K. Lennert	Pathologie
Prof. Dr. W. Krücke	Neuropathologie
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. G. Taubmann	Pharmakologie
Prof. Dr. H. Schümann	Pharmakologie
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene
Prof. Dr. H. Betke	Hygiene und Arbeitsmedizin
Priv. Doz. Dr. O. Schmith	Sozialhygiene
Prof. Dr. A. Wiethold	Gerichtliche Medizin
Prof. Dr. K. Luff	Gerichtliche Medizin
Prof. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. D. Starck	Anatomie
Prof. Dr. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. J. Lewke	Anatomie
Prof. Dr. O. Hertwig	Anatomie
Priv. Doz. Ch. Ruhland	Anatomie
Prof. Dr. B. Lueken	Physiologie
Prof. Dr. K. Hanson	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Funk	Anorganische Chemie
Prof. Dr. W. Langenbeck	Organische Chemie
Prof. Dr. Messerschmidt	Physik
Prof. Dr. P. Hertwig	Zoologie und Botanik

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen am Menschen über den natürlichen Gehalt
an schwerem Wasser (D_2O) in Serum und Urin und über
einen enteralen Wasserresorptionstest durch orale Belastung
mit schwerem Wasser

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Professor Dr. R. Heintz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 20. Mai 1965

Ursel Paul

